

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2004-250340

(43)Date of publication of application : 09.09.2004

(51)Int.Cl.

C07D309/14

(21)Application number : 2003-039554

(71)Applicant : UBE IND LTD

(22)Date of filing : 18.02.2003

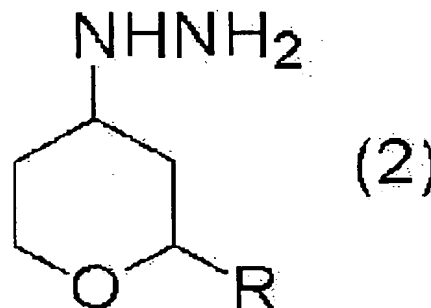
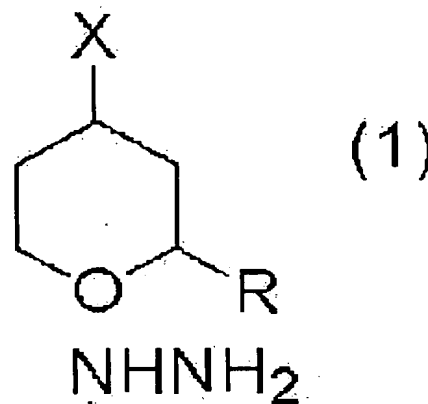
(72)Inventor : NISHINO SHIGEYOSHI
HIROTSU KENJI
SHIMA HIDEYOSHI
IWAMOTO KEIJI
MAE TOSHIYUKI
HARADA TAKASHI

(54) METHOD FOR PRODUCING 4-HYDRAZINOTETRAHYDROPYRANE COMPOUND OR ITS ACID SALT

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a method for producing a 4-hydrazinotetrahydropyrane compound or its acid salt, by which the industrially suitable 4-hydrazinotetrahydropyrane or its acid salt can simply be produced without needing a complicated operation.

SOLUTION: This method for producing the 4-hydrazinotetrahydropyrane compound represented by formula (2) (R is H or a hydrocarbon group) or its acid salt is characterized by reacting a 4-substituted tetrahydropyrane compound represented by formula (1) (X is a releasing group) with hydrazine.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

04.02.2005

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2004-250340

(P2004-250340A)

(43) 公開日 平成16年9月9日(2004.9.9)

(51) Int. Cl.⁷

C07D 309/14

F 1

C07D 309/14

テーマコード (参考)

4C062

審査請求 未請求 請求項の数 3 O L (全 7 頁)

(21) 出願番号 特願2003-39554 (P2003-39554)
 (22) 出願日 平成15年2月18日 (2003.2.18)

(71) 出願人 000000206
 宇部興産株式会社
 山口県宇部市大字小串1978番地の96
 (72) 発明者 西野 繁栄
 山口県宇部市大字小串1978番地の5
 宇部興産株式会社
 宇部研究所内
 (72) 発明者 弘津 健二
 山口県宇部市大字小串1978番地の5
 宇部興産株式会社
 宇部研究所内
 (72) 発明者 島 秀好
 山口県宇部市大字小串1978番地の5
 宇部興産株式会社
 宇部研究所内
 最終頁に続く

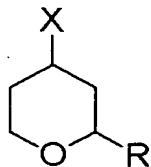
(54) 【発明の名称】 4-ヒドラジノテトラヒドロピラン化合物又はその酸塩の製法

(57) 【要約】

【課題】 本発明は、繁雑な操作を必要とせず、簡便な方法にて、4-ヒドラジノテトラヒドロピラン化合物又はその酸塩を製造出来る、工業的に好適な4-ヒドラジノテトラヒドロピラン化合物又はその酸塩の製法を提供することを課題とする。

【解決手段】 本発明の課題は、一般式 (1)

【化1】



(1)

10

(式中、R は、水素原子又は炭化水素基を示し、X は、脱離基を示す。)

で示される4-置換-テトラヒドロピラン化合物にヒドラジンを反応させることを特徴とする、一般式 (2)

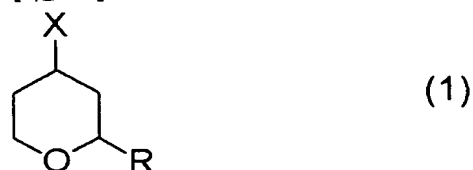
【化2】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 (1)

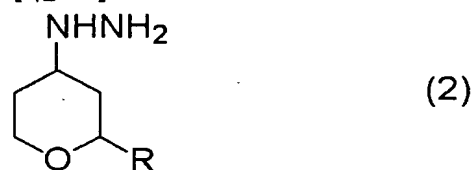
【化 1】



10

(式中、R は、水素原子又は炭化水素基を示し、X は、脱離基を示す。)
 で示される 4-置換-テトラヒドロピラン化合物にヒドラジンを反応させることを特徴とする、一般式 (2)

【化 2】



20

(式中、R は、前記と同義である。)
 で示される 4-ヒドラジノテトラヒドロピラン化合物又はその酸塩の製法。

【請求項 2】

反応を有機溶媒中で行う請求項 1 記載の 4-ヒドラジノテトラヒドロピラン化合物又はその酸塩の製法。

【請求項 3】

有機溶媒がアルコール類である請求項 2 記載の 4-ヒドラジノテトラヒドロピラン化合物又はその酸塩の製法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

30

【発明の属する技術分野】

本発明は、4-ヒドラジノテトラヒドロピラン化合物又はその酸塩の新規な製法に関する。4-ヒドラジノテトラヒドロピラン化合物又はその酸塩は、医薬・農薬等の合成原料として有用な化合物である。

【0002】

【従来の技術】

従来、4-ヒドラジノテトラヒドロピラン化合物、例えば、4-ヒドラジノテトラヒドロピランの存在は開示されてあるものの、その製法についての詳細な記載は全くなかった（例えば、特許文献 1 参照。）。

【0003】

40

【特許文献 1】

米国特許第 5, 334, 595 号明細書

【0004】

【発明が解決しようとする課題】

本発明の課題は、即ち、複雑な操作を必要とせず、簡便な方法にて、4-ヒドラジノテトラヒドロピラン化合物又はその酸塩を製造出来る、工業的に好適な 4-ヒドラジノテトラヒドロピラン化合物又はその酸塩の製法を提供するものである。

【0005】

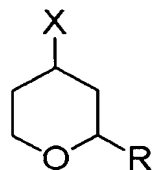
【課題を解決するための手段】

本発明の課題は、一般式 (1)

50

【0006】

【化3】



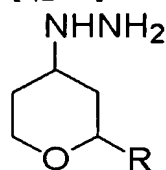
(1)

【0007】

(式中、Rは、水素原子又は炭化水素基を示し、Xは、脱離基を示す。) 10
で示される4-置換-テトラヒドロピラン化合物にヒドラジンを反応させることを特徴とする、一般式(2)

【0008】

【化4】



(2)

【0009】

(式中、Rは、前記と同義である。) 20
で示される4-ヒドラジノテトラヒドロピラン化合物又はその酸塩の製法によって解決される。

【0010】

【発明の実施の形態】

本発明の反応において使用する4-置換-テトラヒドロピラン化合物は、前記の一般式(1)で示される。その一般式(1)において、Rは、水素原子又は炭化水素基であり、炭化水素基としては、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基等のアルキル基；シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等のシクロアルキル基；ベンジル基、フェネチル基等のアラルキル基；フェニル基、トリル基、ナフチル基等のアリール基が挙げられる。なお、これらの基は、各種異性体も含む。 30

【0011】

又、Xは、脱離基であり、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子；メタンスルホニルオキシ基、エタンスルホニルオキシ基、1-プロパンスルホニルオキシ基、2-プロパンスルホニルオキシ基等のアルキルスルホニルオキシ基；ベンゼンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基、2,4,6-トリメチルベンゼンスルホニルオキシ基、2,4,6-トリイソプロピルベンゼンスルホニルオキシ基、1-ナフタレンスルホニルオキシ基、2-ナフタレンスルホニルオキシ基、p-メトキシベンゼンスルホニルオキシ基、p-クロロベンゼンスルホニルオキシ基、o-ニトロベンゼンスルホニルオキシ基等のアリールスルホニルオキシ基が挙げられるが、好ましくはアルキルスルホニルオキシ基、アリールスルホニルオキシ基、更に好ましくはメタンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基である。 40

【0012】

本発明の反応で使用するヒドラジンの量は、4-置換-テトラヒドロピラン化合物1モルに対して、好ましくは1.0~20.0モル、更に好ましくは4.0~15.0モルである。なお、該ヒドラジンは、水和物や酸塩等のいずれの形態でも構わない。

【0013】

本発明の反応は有機溶媒中で行うのが好ましい。使用する有機溶媒としては、反応を阻害 50

しないものならば特に限定されず、例えば、メタノール、エタノール、*n*-プロピルアルコール、イソプロピルアルコール、*n*-ブチルアルコール、*sec*-ブチルアルコール、*tert*-ブチルアルコール等のアルコール類；ベンゼン、トルエン、キシレン、メシチレン等の芳香族炭化水素類；クロロホルム、ジクロロエタン等のハロゲン化脂肪族炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジイソプロピルエーテル等のエーテル類が挙げられるが、好ましくはアルコール類、更に好ましくはメタノール、エタノール、イソプロピルアルコールが使用される。なお、これらの有機溶媒は、単独又は二種以上を混合して使用しても良い。

【0014】

前記溶媒の使用量は、反応液の均一性や攪拌性等により適宜調節するが、4-置換-テトラヒドロピラン化合物 1 g に対して、好ましくは 0.1 ~ 50 ml、更に好ましくは 0.5 ~ 10 ml である。

【0015】

本発明の反応は、例えば、不活性ガスの雰囲気にて、4-置換-テトラヒドロピラン化合物、ヒドラジン及び有機溶媒を混合して、攪拌しながら反応させる等の方法によって行われる。その際の反応温度は、好ましくは 50 ~ 120 °C、更に好ましくは 60 ~ 100 °C であり、反応圧力は特に制限されない。

【0016】

なお、最終生成物である 4-置換-テトラヒドロピラン化合物又はその酸塩は、例えば、反応終了後、濃縮、蒸留、再結晶、カラムクロマトグラフィー等の一般的な方法によって単離・精製される。

【0017】

【実施例】

次に、実施例を挙げて本発明を具体的に説明するが、本発明の範囲はこれらに限定されるものではない。

【0018】

実施例 1 (4-ヒドラジノテトラヒドロピランの合成)

攪拌装置、温度計及び還流冷却器を備えた内容積 500 ml のガラス製フラスコに、純度 95 % のテトラヒドロピラニル-4-メタンスルホネート 13.4 g (71.0 mmol)、ヒドラジン-水和物 25.6 ml (5.27 mol) 及びエタノール 25.6 ml を加え、窒素雰囲気下、攪拌しながら 70 ~ 80 °C で 3 時間反応させた。反応終了後、反応液を室温まで冷却し、8 mol/l 水酸化ナトリウム水溶液 9.8 ml (78.4 mmol) を加えた後、減圧下で濃縮した。濃縮物にトルエン 500 ml を加えた後に濾過し、濾液を再び減圧下で濃縮した。析出した固体を濾別して、黄色液体として、純度 93 % (ガスクロマトグラフィーによる面積百分率) の 4-ヒドラジノテトラヒドロピラン 4.5 g を得た (単離収率: 51 %)。

4-ヒドラジノテトラヒドロピランの物性値は以下の通りであった。

【0019】

CI-MS (*m/e*) ; 117 (*M*+1)

¹H-NMR (CDCl₃, δ (ppm)) ; 1.28 ~ 1.41 (2H, m)、1.84 ~ 1.90 (2H, m)、2.69 ~ 2.78 (1H, m)、3.40 ~ 3.45 (2H, m)、3.92 ~ 3.98 (2H, m)、4.80 (3H, brs)

【0020】

実施例 2 (4-ヒドラジノテトラヒドロピランの合成)

攪拌装置、温度計及び還流冷却器を備えた内容積 200 ml のガラス製フラスコに、純度 95 % のテトラヒドロピラニル-4-メタンスルホネート 10.0 g (53 mmol)、ヒドラジン-水和物 2.6 ml (52.8 mmol) 及びエタノール 2.6 ml を加え、窒素雰囲気下、攪拌しながら 75 °C で 3 時間反応させた。反応終了後、反応液を室温まで冷却し、反応液をガスクロマトグラフィーで分析 (内部標準法) したところ、4-ヒドラジノテトラヒドロピランが 3.78 g 生成していた (反応収率: 65 %)。

10

20

30

40

50

【0021】

実施例3 (4-ヒドラジノテトラヒドロピラン塩酸塩の合成)

攪拌装置、温度計及び還流冷却器を備えた内容積200mlのガラス製フラスコに、純度95%のテトラヒドロピラニル-4-メタンスルホネート10.0g (53mmol)、ヒドラジン-水和物26ml (528mmol) 及びエタノール26mlを加え、窒素雰囲気下、攪拌しながら75℃で3時間反応させた。反応終了後、反応液を室温まで冷却し、28%ナトリウムメトキシドメタノール溶液12.1g (63mmol)を加えて濃縮後、トルエン200mlを加えて濾過した。濾液を減圧下で濃縮して0℃に冷却した後に、メタノール50ml及び12mol/l塩酸6.5ml (78mmol)を加え、再び減圧下で濃縮した。濃縮物をエタノール/トルエンで結晶化させ、無色結晶として、純度96% (¹H-NMRによる分析値)の4-ヒドラジノテトラヒドロピラン塩酸塩2.8gを得た(単離収率:34%)。

10

4-ヒドラジノテトラヒドロピラン塩酸塩の物性値は以下の通りであった。

【0022】

融点; 198~199℃

CI-MS (m/e); 117 (M+1-HCl)

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ (ppm)); 1.50 (2H, brs)、1.90 (2H, d, J=8.1Hz)、3.13 (1H, brs)、3.28 (2H, dt, J=12.0, 2.4Hz)、3.88 (2H, d, J=12.0Hz)、4.98 (1H, brs)、10.23 (2H, brs)

20

【0023】

実施例4 (4-ヒドラジノテトラヒドロピランの合成)

攪拌装置、温度計及び還流冷却器を備えた内容積200mlのガラス製フラスコに、純度95%のテトラヒドロピラニル-4-p-トルエンスルホネート10.0g (53mmol)、ヒドラジン-水和物26ml (528mmol) 及びエタノール26mlを加え、窒素雰囲気下、攪拌しながら75℃で3時間反応させた。反応終了後、反応液を室温まで冷却し、反応液をガスクロマトグラフィーで分析(内部標準法)したところ、4-ヒドラジノテトラヒドロピランが2.84g生成していた(反応収率;53%)。

【0024】

実施例5 (4-ヒドラジノテトラヒドロピランの合成)

30

攪拌装置、温度計及び還流冷却器を備えた内容積200mlのガラス製フラスコに、純度95%の4-クロロテトラヒドロピラン31.8g (0.264mol)、ヒドラジン-水和物128ml (2.64mol) 及びエタノール100mlを加え、窒素雰囲気下、攪拌しながら75℃で3時間反応させた。反応終了後、反応液を室温まで冷却し、反応液をガスクロマトグラフィーで分析(内部標準法)したところ、4-ヒドラジノテトラヒドロピランが3.10g生成していた(反応収率;10%)。

【0025】

実施例6 (4-ヒドラジノテトラヒドロピランの合成)

攪拌装置、温度計及び還流冷却器を備えた内容積200mlのガラス製フラスコに、純度95%の4-ブromotetraヒドロピラン17.5g (0.106mol)、ヒドラジン-水和物51ml (1.06mol) 及びエタノール40mlを加え、窒素雰囲気下、攪拌しながら75℃で3時間反応させた。反応終了後、反応液を室温まで冷却し、反応液をガスクロマトグラフィーで分析(内部標準法)したところ、4-ヒドラジノテトラヒドロピランが4.32g生成していた(反応収率;35%)。

40

【0026】

実施例7 (2-メチル-4-ヒドラジノテトラヒドロピランの合成)

攪拌装置、温度計及び還流冷却器を備えた内容積200mlのガラス製フラスコに、純度80%の2-メチルテトラヒドロピラニル-4-メタンスルホネート10.0g (41.2mmol)、ヒドラジン-水和物20ml (412mmol) 及びエタノール20mlを加え、窒素雰囲気下、攪拌しながら75℃で3時間反応させた。反応終了後、反応液を

50

室温まで冷却し、反応液をガスクロマトグラフィーで分析（内部標準法）したところ、2-メチル-4-ヒドラジノテトラヒドロピランが3.38 g生成していた（反応収率；63%）。

【0027】

実施例8（2-メチル-4-ヒドラジノテトラヒドロピラン塩酸塩の合成）

攪拌装置、温度計及び還流冷却器を備えた内容積200 mlのガラス製フラスコに、純度80%の2-メチルテトラヒドロピラニル-4-メタンスルホネート10.0 g（41.2 mmol）、ヒドラジン-水和物20 ml（412 mmol）及びエタノール20 mlを加え、窒素雰囲気下、攪拌しながら75℃で3時間反応させた。反応終了後、反応液を室温まで冷却し、28%ナトリウムメトキシドメタノール溶液9.45 g（49 mmol）を加えて濃縮後、トルエン200 mlを加えて濾過した。濾液を減圧下で濃縮して0℃に冷却した後、メタノール50 ml及び12 mol/l塩酸5.0 ml（60 mmol）を加え、再び減圧下で濃縮した。濃縮物をエタノール/トルエンで結晶化させ、無色結晶として、純度99%（ガスクロマトグラフィーによる面積百分率）の2-メチル-4-ヒドラジノテトラヒドロピラン塩酸塩3.82 gを得た（単離収率：61%）。

10

2-メチル-4-ヒドラジノテトラヒドロピラン塩酸塩の物性値は以下の通りであった。

【0028】

融点；144～146℃

CI-MS（m/e）；131（M+1-HCl）

¹H-NMR（DMSO-d₆，δ（ppm））；1.04（3H，d，J=6.3 Hz）、1.36～1.46（1H，m）、1.67～1.73（2H，m）、1.83（1H，d，J=14.1 Hz）、3.33～3.36（1H，m）、3.54～3.80（3H，m）、7.70（4H，br s）

20

【0029】

【発明の効果】

本発明により、複雑な操作を必要とせず、簡便な方法にて、4-ヒドラジノテトラヒドロピラン化合物又はその酸塩を製造出来る、工業的に好適な4-ヒドラジノテトラヒドロピラン化合物又はその酸塩の製法を提供することが出来る。

フロントページの続き

(72)発明者 岩本 圭司

山口県宇部市大字小串1978番地の5

宇部興産株式会社宇部研究所内

(72)発明者 前 理之

山口県宇部市大字小串1978番地の5

宇部興産株式会社宇部研究所内

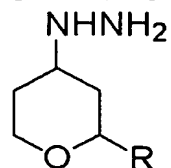
(72)発明者 原田 崇司

山口県宇部市大字小串1978番地の5

宇部興産株式会社宇部研究所内

Fターム(参考) 4C062 AA15

【要約の続き】



(2)

(式中、Rは、前記と同義である。)

で示される4-ヒドロジノテトラヒドロピラン化合物又はその酸塩の製法によって解決される。

【選択図】 なし